

## ZUSAMMENFASSUNG

IGF1R-Signalwege spielen eine essentielle anabole Rolle während der Skelettentwicklung. Sowohl die Deletion des Rezeptors als auch die seiner Liganden IGF1 und IGF2 führt in Mäusen zum Kleinwuchs.

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, wie insbesondere die auto- und parakrine IGF1R-Signaltransduktion die Knorpelentwicklung beeinflusst. Ein besonderer Fokus wurde dabei auf die Struktur der extrazellulären Matrix des Knorpels gelegt.

Die Chondrozyten-spezifische Deletion des *Igf1r* in Mäusen führte zur perinatalen Letalität und einem proportionalen Kleinwuchs mit kürzeren und weniger breiten Röhrenknochen. Dieser Phänotyp trat bereits früh in der Entwicklung von *Col2Cre;Igf1r<sup>fl/fl</sup>*-Mittelfußknochen auf, was vermuten lässt, dass die mesenchymale Kondensation und/oder die Chondrogenese betroffen sind. Obwohl die aus Knorpel bestehende Epiphyse der *Col2Cre;Igf1r<sup>fl/fl</sup>*-Tibia normal organisiert war und keine drastischen Veränderungen in der Proliferations- oder Hypertrophiezone beobachtet werden konnten, waren Mineralisierung und Knochenbildung vermindert. Das könnte bedeuten, dass entweder die terminale Differenzierung der Chondrozyten oder die Osteoblasten-Funktion beeinträchtigt ist. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der reduzierten Mineralisierung wider, welche in Mittelfußknochen, die in der Gegenwart des IGF1R-Inhibitors Picropodophyllin kultiviert wurden, nachgewiesen wurde. Hier wurde eine verringerte Expression von Osterix nachgewiesen, was einen potentiellen Mechanismus für eine verzögerte terminale Differenzierung und reduzierte Mineralisierung darstellt. Verglichen mit der *Igf1r*-Deletion *in vivo* führte die Inhibierung der Rezeptor-Aktivität *ex vivo* zu zusätzlichen Effekten auf die Hypertrophie, die zelluläre Organisation und die Apoptose. Das könnte auf eine potentielle Rolle der IGF1R-Signaltransduktion in perichondrialen Zellen hinweisen, da diese zwar von der Inhibierung *ex vivo*, nicht aber von der Deletion *in vivo* betroffen sind. Abgesehen vom Einfluss auf die Expression verschiedener extrazellulärer Matrixproteine führten sowohl die Deletion als auch die Inhibierung des IGF1R zur stark verringerten Extrahierbarkeit von Kollagen II. *Ex vivo* konnte diese durch Inkubation mit  $\beta$ -Aminopropionitril, einem Inhibitor des enzymatischen Kollagen-*crosslinkings*, wieder erhöht werden, was darauf hindeutet, dass das *crosslinking* bei nicht funktionaler IGF1R-Signaltransduktion verstärkt sein könnte.

Die Analyse der embryonalen Trachea ergab einen stark verringerten Durchmesser des Trachealumens von *Col2Cre;Igf1r<sup>fl/fl</sup>*-Mäusen aufgrund einer verminderten Größe der Knorpelringe. Zusätzlich konnte in der Trachea eine veränderte Expression extrazellulärer Matrixproteine gefunden werden, was eventuell zu einer Instabilität der Trachea führt. Eine sich daraus ergebende Tracheomalazie könnte die Lumengröße daher weiter einschränken. Die

Verengung des Trachealumens verursacht vermutlich einen erhöhten Atemwiderstand, welcher zum perinatalen Tod der Igf1r-defizienten Tiere durch Atemversagen führen könnte.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die IGF1R-Signaltransduktion sowohl für die Knorpelentwicklung der Röhrenknochen als auch für diejenige der Trachea wichtig ist. Das Fehlen der IGF1R-Signalwege wirkt sich nicht nur auf frühe Entwicklungsschritte aus, sondern, möglicherweise über die Regulation von Osterix, auch auf die terminale hypertrophe Differenzierung und Mineralisierung. Zusätzlich zeigt diese Arbeit, dass die IGF1R-Signaltransduktion wichtig für die Struktur der Knorpelmatrix ist und deutet auf eine Rolle der IGF1R-Signalwege in der Regulation des Kollagen-*crosslinkings* hin.